



## РОЛЬ ИММОБИЛИЗОВАННЫХ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород,  
Российская Федерация

**Цель.** Изучить современную российскую и зарубежную литературу, посвященную применению лекарственных препаратов и соединений, иммобилизованных металлоорганической матрицей, при лечении гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей.

**Материал и методы.** Проведен обзор современной русской и зарубежной литературы, доступной в базах Pubmed, Medline, Springer, Scopus, E-library, по таким темам, как гнойно-воспалительные заболевания, инфекции кожи и мягких тканей, комплексный подход в лечении гнойно-воспалительных заболеваний, синтез, иммобилизованные металлоорганические соединения.

**Результаты.** Представлен обзор последних достижений в области модификации антимикробных биоматериалов. Доказано, что ионы металлов оказывают положительное влияние на все фазы раневого процесса, особенно на пролиферацию и ремоделирование, обладают бактериостатическим и бактерицидным действием, проявляют многократное ингибирующее действие на бактериальные штаммы. Природные продукты и особенно биологически активные металлы, такие как серебро, медь, цинк и германий, представляют собой альтернативу для разработки перспективных биоматериалов с антимикробными свойствами. В последние годы развивается новый подход к получению терапевтических и диагностических препаратов, основанный на иммобилизации или прививке лекарственных веществ на полимерных носителях. В настоящее время именно иммобилизованные соединения открыли путь к созданию лекарственных препаратов пролонгированного действия с пониженной токсичностью и аллергенностью.

**Заключение.** Темплатный синтез новых лекарственных препаратов на основе металлоорганических соединений считается перспективным направлением в лечении раневой инфекции, которое требует дальнейшего экспериментального и клинического изучения.

*Ключевые слова:* гнойно-воспалительные процессы, металлоорганические каркасы, наночастицы, иммобилизованные соединения, биометаллы, синтез

**Objective.** To study the current Russian and foreign literature dedicated to the problem of application of organometallic compounds immobilized on drug delivery in the treatment of purulent-inflammatory disease of the skin and soft tissues.

**Methods.** The modern Russian and foreign literature, available in the Pubmed, Medline, Springer, Scopus, e-LIBRARY databases were reviewed according to the problems of purulent-inflammatory diseases, skin and soft tissue infections, the integrated approach to the treatment of purulent-inflammatory diseases, synthesis, immobilized organometallic compounds.

**Results.** The observational study of the specific recent achievements in the modification of antimicrobial biomaterials is presented. Metal ions have a broad range of antimicrobial activity (especially on proliferation and remodeling), possess by bacteriostatic and bactericidal effect, demonstrate multiple inhibitory effects against bacterial strains and have been proven effective in improving wound healing in all its phases. Natural products and especially biologically active metals such as silver, copper, zinc and germanium, are believed to be an alternative for the development of perspective biomaterials with antimicrobial properties. In recent years, new approach for the production and application of therapeutic and diagnostic drugs based on the immobilization or grafting of drug substances on polymer carriers has been developed. At present, namely the immobilized compounds that have opened the way to the creation of prolonged-action drugs with low toxicity and allergenicity.

**Conclusion.** Template synthesis of new organometallic drug compounds is considered to be a promising direction in the wound infection treatment, which requires further experimental and clinical study.

*Keywords:* purulent-inflammatory processes, organometallic frameworks, nanoparticles, immobilized compounds, biometals, synthesis



## Введение

На сегодняшний день, несмотря на современные достижения в иммунологии, микробиологии, биохимии, отмечается резкое увеличение пациентов с гнойно-воспалительными процессами [1], ухудшение результатов лечения [2], а также возрастание количества пациентов с длительно незаживающими ранами [3], что обуславливает значимость проблемы лечения гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей не только медицинского, социального, но и экономического характера.

Именно инфекции кожи и мягких тканей в различных нозологических вариантах занимают первое место в структуре амбулаторных обращений за хирургической медицинской помощью. В США инфекции мягких тканей являются причиной 330 тыс. госпитализаций в год, в России эта патология наблюдается примерно у 700 тыс. пациентов в год [1]. По данным ВОЗ, количество гнойных осложнений в разных группах хирургических заболеваний насчитывает от 8.7% до 21% [1]. Следует отметить, что около 42% летальных исходов после оперативного лечения связано с осложнениями гнойно-воспалительного процесса [4], что обусловлено рядом причин: высокий уровень травматизма, увеличение числа иммунодефицитных состояний, пожилой возраст, сопутствующая патология [5], рост резистентности бактерий к большинству групп антибиотиков, а также рост микроорганизмов, способных образовывать биопленку, что является серьезной проблемой для практического здравоохранения [6].

Эффективность традиционных антибиотиков в борьбе с гнойно-воспалительными процессами продемонстрирована многими учеными как невысокая из-за резистентности.

Ранее нами показано, что введение в организм биометаллов в виде координационных соединений (экзогенных комплексов) может приводить к выполнению этими соединениями функций, присущих биокоординационным соединениям естественного происхождения (эндогенным комплексам), применяемым при лечении и регенерации гнойно-воспалительных процессов. Поэтому такие экзогенные комплексы металлов всегда менее токсичны, чем их неорганические и органические прекурсоры [7].

В настоящее время актуален вопрос создания не только эффективных, но и простых методик лечения, которые позволяют добиться бактериальной резистентности, уменьшить срок госпитализации и увеличить число здоровых пациентов.

## Антибактериальные эффекты наночастиц металлов

На современном этапе применяется комплексный подход в лечении гнойных ран. Проведенный анализ клинической эффективности различных способов дебридмента показал свою несостоятельность при лечении гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей без применения лекарственных препаратов [8]. Хирургический, физический, биологический дебридмент дополняет применение лекарственных препаратов [9], отсутствие которых затягивает воспалительный процесс, приводя его к хроническому течению. Причиной являются оставшиеся инфицированные, ишемизированные ткани, которые служат питательной средой для размножения микроорганизмов.

Ведущую роль в этиотропном лечении гнойно-воспалительных заболеваний занимают антибактериальные средства [10]. Антибиотики стали гораздо менее эффективны в терапии острых гнойных процессов, что связано с образованием новых форм микроорганизмов, устойчивых к применяемым препаратам. Стоит отметить, что прием антибиотиков действует как на микроорганизмы, так и на организм в целом, и вызывает изменения иммунореактивности организма, и нередко может вызвать аллергическую реакцию.

Растущий интерес к антибиотикорезистентности стимулировал многие усилия по разработке инновационных биоматериалов и субстратов с антибактериальными свойствами. Среди реализуемых стратегий контроля заболеваемости инфекциями, связанными с использованием биомедицинских устройств и имплантатов, интересными представляются пути внедрения бактерицидных агентов на поверхность биоматериалов для предотвращения бактериальной адгезии и роста биопленки. Природные продукты и особенно биологически активные металлы, такие как серебро, медь, цинк и германий, представляют собой интересную альтернативу для разработки перспективных биоматериалов с антимикробными свойствами [11].

D. Hassan et al. [12] описали новые био-разлагаемые матрицы антибиотиков с наночастицами металлов, которые в последнее время обнаруживают большой потенциал в качестве средств для лечения ран. Следует отметить, что наночастицы металлов проявляют бактериостатическое и бактерицидное действия. Имеются отдельные примеры изучения бактерицидного эффекта наночастиц металлов на стандартные штаммы *E. coli*, *St. aureus* [13].

В результате проведенных экспериментальных исследований S.S. Bari et al. отметили, что использование суспензий наночастиц металлов в изотоническом растворе оказывается эффективным при местном лечении гнойных ран, в различной степени отмечается подавление микробной флоры и регенеративное действие. Особое внимание уделено управляемой химической пассивации чрезвычайно активных частиц коллоидных размеров с использованием высокомолекулярных соединений. Отмечено, что формирование полимер-имобилизованных наноразмерных частиц непосредственно в среде полимера позволяет получать композиции, характеризующиеся не только максимально равномерным распределением этих частиц в объеме, но и прочным химическим взаимодействием между компонентами [14].

В последние годы развивается новый подход к получению терапевтических и диагностических препаратов, основанный на иммобилизации или прививке лекарственных веществ на полимерных носителях [15]. Это позволяет улучшить фармакологические свойства лекарственных веществ: пролонгировать время действия, снизить токсичность и побочные эффекты, увеличить избирательность воздействия на орган-мишень, а также улучшить стабильность при хранении [16]. Комплекс лекарственных нанопрепаратов целесообразно иммобилизовать на полимерные матрицы биоактивных раневых покрытий для патогенетически обоснованного местного воздействия на раневой процесс различной этиологии [17]. Иммобилизация комплекса биоактивных нанопрепаратов должна привести к потенцированию лечебного эффекта раневых покрытий, предотвращению осложненного течения раневого процесса и, как следствие, сокращению сроков заживления ран за счет их синергетического действия [18].

В последние годы доказано, что наночастицы серебра, золота и меди, а также наночастицы оксида титана, германия и цинка оказывают терапевтическое воздействие на заживление ран. Наночастицы, применяемые при лечении раны, могут обеспечить адекватное отложение и локализацию лекарственного средства и даже избирательно проникают через роговой слой. Благодаря своим специфическим характеристикам наночастицы, такие как нанокапсулы [19], полимеры [20], твердые липидные наночастицы и полимерные нанокомплексы [21], являются идеальными транспортными средствами для улучшения действия лекарственных средств (антибиотиков, факторов роста и др.), направленные на заживление ран. Кроме того, включение наночастиц в различные фармацевтические пре-

параты может усилить благотворное действие, а также позволяет добиться лучшего контроля дозы [22].

В настоящее время также актуально использование пористых гибридных материалов, содержащих ионы металлов, связанных с органическими лигандами.

### Металлоорганические каркасы

Металлоорганические каркасы (MOFs) — это новый высокоэффективный материал с антибактериальными свойствами, который открывает возможность использования различных химических компонентов, а также позволяет формировать композиции с заданными свойствами [23]. MOFs могут выступать в качестве резервуара ионов металлов, обеспечивая их постепенное высвобождение и приводя к устойчивому антибактериальному действию, аналогичному предлагаемому для наночастиц металла/оксида металла, но заметно отличающемуся от антибиотиков. Эти особенности делают металлоорганические каркасы перспективными кандидатами для фармацевтических и биомедицинских применений. В последние годы MOFs были применены к различным антибактериальным областям из-за их способности к устойчивому высвобождению, пористости и структурной гибкости в сочетании со многими химическими веществами и/или материалами (такими как наночастицы, антибиотики, фитохимические вещества и полимеры). MOFs построены из ионов металла и органических лигандов, известных как узлы и линкеры. Таким образом, антибактериальное действие MOFs определяется не только их ионами металлов, но и их органическими лигандами. MOFs, полученные из органических лигандов с антибактериальным действием, могут иметь широкий спектр применения [24].

В работе K. Alavijeh et al. [24] описан наиболее вероятный механизм, вызывающий антибактериальное действие, который заключается в структурной деградации каркаса, наряду с высвобождением ионов металлов и реакцией организмов с активными металлами на их поверхности.

Преимуществом металлоорганических каркасных структур над природными или синтетическими материалами, отягощенными ионами металлов, является равномерное распределение активных участков металла. MOFs могут инкапсулировать антибактериальные вещества в их конструкции. Механизм высвобождения металла из MOFs постоянно остается в процессе деградации материала. Кроме того, органические лиганды, используемые для син-

теза, также могут обладать антибактериальной активностью. А молекулы лиганда могут храниться в пространственной структуре внутри MOFs, так что ионы металлов и антимикробные свойства органического лиганда могут быть объединены для формирования синергетического эффекта [25].

Большинство исследований показали, что грамотрицательные бактерии обладают лучшей чувствительностью к антибактериальным эффектам MOFs или их композитов, чем грамположительные бактерии. Грамотрицательные бактерии имеют более низкие значения минимальной концентрации ингибирования или лучшие ингибиторные эффекты зоны, что также согласуется с антибактериальными эффектами MOFs. Этот феномен можно объяснить гипотезой об антибактериальном механизме действия металлов. Известно, что ионы металлов, высвобождаемые из MOFs, способны пересекать клеточную мембрану, что приводит к разрушению клеток.

MOFs являются химическими и физическими стабильными материалами, но в случае деградации или разложения существуют проблемы, связанные с количеством металла, выделяемого в окружающую среду. Таким образом, малотоксичные ионы металлов предпочтительны в синтезе MOFs, таких щелочноземельных металлов (Mg или Ca), или Mn, Fe, Al, Ti и Zr.

### Наночастицы серебра

Серебро широко используется для лечения благодаря своим бактерицидным свойствам. Установлено, что использование серебросодержащих мазей оказывает положительное влияние на течение раневого процесса, сокращая, прежде всего, сроки очищения ран. Р.И. Довнар с соавт. [26] доказали положительное влияние серебросодержащих кремов на репаративные процессы, динамику цитологической и гистологической картины ран у пациентов с гнойно-некротическими формами. Антибактериальный и противогрибковый эффект перевязочного материала на основе серебра показал выявлен в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий и кандид. Резистентность микроорганизмов к серебросодержащему перевязочному материалу не коррелирует со спектром и уровнем их чувствительности к антибиотикам [26].

Хотя механизм антибактериального действия серебра до конца не изучен, он проявляет значительную антимикробную эффективность в отношении широкого спектра бактериальных видов.

G. Ximing et al. [27] синтезировали и охарактеризовали металлоорганические каркасы и Ag-CuTCPP MOFs. Антимикробную активность и цитотоксичность исследовали методом *in vitro* и *in vivo*. Антибактериальный эффект этого соединения оказался лучше, чем у пенициллина, а цитотоксичность ниже, чем у наночастиц и ионов серебра. В исследование также отмечается высокая эффективность заживления ран.

В исследовании S. Shaky et al. [28] сообщается о темплатном направленном синтезе ультрадисперсных AgNPs размером около 2 нм с использованием водорастворимых и биосовместимых металлоорганических каркасов циклодекстрина (CD-MOFs). Синтезированные AgNPs легко диспергируются в водных средах и проявляют эффективное бактериальное ингибирование. Модификация поверхности сшитых частиц CD-MOF пептидом GRGDS усиливает гемостатический эффект, что дополнительно усиливает заживление ран в синергии с антибактериальным эффектом. Таким образом, стратегия ультрадисперсного синтеза Ag NPs и иммобилизации в CD-MOFs совместно с модификацией GRGDS имеет перспективный потенциал для рационального проектирования эффективных ранозаживляющих устройств. Наночастицы серебра (AgNPs) являются перспективным новым вариантом традиционной антибактериальной наносистемы для борьбы с бактериальной резистентностью. Однако существует ряд проблем в области контроля размера и коллоидной стабильности таких соединений, которые легко агрегируются или коалесцируют как в твердом, так и в водном состоянии.

В настоящее время именно иммобилизованные соединения открыли путь к созданию лекарственных препаратов пролонгированного действия с пониженной токсичностью и аллергенностью. Так, например, сульфатиазол и соединения серебра обладают токсическим действием против большинства патогенных микроорганизмов, таких как грибы, вирусы, бактерии. Механизм действия соединений серебра обеспечивается путем соединения данного металла с нуклеиновыми кислотами структурных белков, мембран и приводит к повреждению клеточной стенки микроорганизмов. Исследования показали эффективность соединений серебра в отношении 50 штаммов MRSA. Препараты, содержащие серебро, не только препятствуют росту и образованию бактериальных биопленок, не оказывая влияния на жизнедеятельность резидентной микрофлоры кожи, но и оказывают противовоспалительное и антибактериальное действие [29].

G. Shi et al. [30] разработали новый наночастицесодержащий гидрогель серебра с противообрастающими свойствами для усиления иммунного ответа при лечении диабетических ран, который был получен путем регулирования состава катионного хитозана и анионного декстрана до достижения нулевого заряда. В работе сказано, что этот гибридный гидрогель проявлял длительную и широкую антибактериальную активность. Повышенная регуляция уровней экспрессии CD68+ и CD3+ показала, что гидрогель может вызывать иммунные реакции при лечении гнойно-воспалительных ран. Эти результаты показывают, что данный противообрастающий гибридный гидрогель в качестве раневой повязки обеспечил перспективную стратегию лечения гнойно-воспалительных процессов.

Для повышения антимикробной активности, M. Mofidfar et al. [31] ввели серебряные наночастицы (NP) пластыри, в которых наночастицы инкорпорированы на поверхность гладких и однородных нановолокон полиакриловой кислоты (PAA). Нановолокна полиакриловых кислот (PAA) были термически сшиты с этиленгликолем путем термической обработки. Была проведена характеристика полученных соединений с использованием методов сканирующей электронной микроскопии, УФ-спектроскопии, РФА и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии. Исследования показали, что волокна PAA-серебра достигли зон ингибирования против *C. albicans* и MRSA что доказывает их противомикробную эффективность как в отношении грибов, так и в отношении бактерий. M. Mofidfar et al. [31] сделали вывод, что соединения проявляют многократное ингибирующее действие на прерывание и блокирование активности грибковых и бактериальных штаммов, что имеет потенциал в качестве антимикробного агента при инфекционных заболеваниях.

### Наночастицы меди

Ионы меди считаются третьей по численности группой переходных металлов, найденных в системах живых клеток. Их комплексы в биологических системах имеют активные центры. Также, в настоящее время доказаны антибактериальные и противогрибковые свойства комплексов меди Cu (II).

S. Sheta et al. [32] получили новые наночастицы Cu-MOF-NPs с помощью двух простых альтернативных методов, что подтверждено аналитически. Авторами доказано, что они проявляют более высокую биологическую активность в отношении различных патогенов

(пять штаммов бактерий: грамположительных и грамотрицательных) по сравнению с антибактериальным агентом, и эффективность Cu-MOF-NPs возрастает с увеличением дозы частиц. Также изучено взаимодействие MOF-NPs с биологическими мишенями.

В работе J. Jo et al. [33] была изучена антибактериальная активность Cu-MOFs. Установлено, что прочные 3D-каркасы с поверхностно-активными металлическими участками, содержащие ионы меди Cu (II), могут принимать более активное участие в инактивации различных видов бактерий и снижать потенциальную цитотоксичность, вызванную главным образом выщелачиванием ионов металлов.

X. Ren et al. [34] исследовали противобактериологическую пленку, состоящую из естественно выведенного хитозана (CS) и медного органического каркаса (HKUST-1). Отмечается, что соединение обладает универсальными свойствами, такими как медленное высвобождение ионов меди и снижение цитотоксичности; кроме того, флуоресцентное окрашивание и морфологические изменения бактерий, обработанных пленкой HKUST-1/CS, подтвердили антибактериальную активность изготовленной пленки. В целом эти результаты подчеркивают, что пленка HKUST-1/CS обладает значительным потенциалом в качестве подходящей и перспективной раневой повязки.

M. Ashfaq et al. [35] синтезировали Cu/Zn-ACFs/CNFs, в котором наночастицы меди (Cu) и цинка (Zn) были асимметрично распределены в углеродных нановолокнах (CNFs), выращенных на подложке из активированного углеродного волокна (ACF) методом химического осаждения из паровой фазы (CVD). Композиционный материал характеризовался профилями высвобождения металла, гемолитической и антибактериальной активностью *in vitro*, а также бактериальными клеточными нарушениями и адгезией. Наблюдались синергетические эффекты, которые обусловлены относительно более медленным высвобождением Cu и более быстрым высвобождением Zn. Материал показал мгновенное и длительное ингибирование против бактерий. Cu/Zn-ACFs / CNFs — это потенциальный антибактериальный материал для заживления ран.

### Наночастицы цинка

Благодаря высокой биологической активности, относительно низкой себестоимости и экологической безопасности наночастицы цинка являются весьма перспективными для разработки антибактериальных средств.

Новый биосовместимый и биоактивный металлоорганический каркас BioMOF, был гидротермально синтезирован из соли цинка  $Zn^{2+}$  и азелаиновой кислоты [36]. Его структура определялась методом рентгеновской порошковой дифракции высокого разрешения, а в дальнейшем характеризовалась методами ИК-спектроскопии, также проведен термогравиметрический и элементный анализ. Анализ минимальной ингибирующей концентрации и минимальной бактерицидной концентрации BioMOF в золотистом стафилококке и *Staphylococcus epidermidis* показал, что антимикробная активность отдельных компонентов соединения сохраняется после его синтеза. Кроме того, было установлено, что соединение является стабильным в воде и в бактериальной питательной среде, что приводит к последующему прогрессивному высвобождению его активных компонентов, ионов AzA и  $Zn^{2+}$ . Интересно, что такая медленная активная доставка позволила контролировать рост *S. epidermidis* суспензии более 7 дней. Высокая стабильность этого материала и поддержание его антибактериальных свойств делают BioMOF хорошим кандидатом для будущих биоиспользований при лечении гнойно-воспалительных ран различной этиологии.

Y. Gutha et al. [37] синтезировали и охарактеризовали гранулы CS/PVA/ZnO (хитозан / поливиниловый спирт / оксид цинка) в качестве нового антибактериального средства с ранозаживляющими свойствами. Гемосовместимость и биосовместимость CS/PVA/ZnO были протестированы in vitro и in vivo на ранах кожи мышей. CS/PVA/ZnO показал сильный антимикробный, ранозаживляющий эффект, гемосовместимость и биосовместимость, поэтому результаты убедительно подтверждают возможность использования этого нового материала CS/PVA/ZnO для антибактериального и ранозаживляющего применения.

M. Straccia et al. [38] впервые провели контролируемое гелеобразование альгината с использованием цинка. Были получены однородные и прозрачные гели, которые исследовались в качестве потенциальных перевязочных материалов для ран. Гомогенность, содержание воды, способность к набуханию, скорость испарения воды, стабильность в нормальном физиологическом растворе, механические свойства и антибактериальная активность оценивались в зависимости от концентрации цинка. Скорость гелеобразования увеличивалась при увеличении содержания цинка, при этом наблюдалось снижение водопоглощения и улучшение стабильности. Выделение цинка в физиологических средах показало, что кон-

центрация цинка, выделяемого в растворе, лежит ниже уровня цитотоксичности. Гидрогели проявляли противомикробную активность в отношении *Escherichia coli*. Полученный гидрогель сохраняет однородность, стабильность и антибактериальную активность, что делает его пригодным в качестве длительной перевязки раны.

Распространено применение комбинированных гелей, в состав которых входят соединения железа и нитроимидазола цинка с производными  $\beta$ -пиридинкарбоновой кислоты. Имобилизованные формы, содержащие производные железа и меди, также эффективны при лечении гнойных раневых процессов стафилококковой этиологии, также обеспечивают противомикробную эффективность.

### Наночастицы титана

Потенциально привлекательным биоматериалом для ухода за ранами является диоксид титана  $TiO_2$ , который обладает антибактериальными свойствами и поэтому широко используется в различных биомедицинских приложениях и обладает отличной биосовместимостью. Кроме того, клиническое применение  $TiO_2$  в раневых повязках, вероятно, связано с низким риском развития бактериальной резистентности.

H.J. Naugen et al. [39] наносили на гидрофобные (мягкий силикон) и гидрофильные (альгинат) перевязочные материалы с использованием метода атомно-слоевого осаждения. Покрытие диоксида титана обладало антибактериальным эффектом, а также не влияло на гибкость повязок.

R. Verma et al. [40] изучили антибактериальную активность синтезированных наночастиц диоксида титана (NPs). Антибактериальные характеристики наночастиц  $TiO_2$  (анатазная фаза) размером от 40 до 100 нм были отмечены на фоне биопленки, образованной грамотрицательными бактериями, когда концентрация наночастиц варьировала от 300 до 1300 мкг·мл<sup>-1</sup>. Высокая антибактериальная характеристика подтверждается расчетом популяции роста бактериальных клеток по отношению к концентрации NPs. Механизм биологического взаимодействия заключается в образовании агрегатов NPs, которые эффективно проникали в бактериальный наружный слой и вызывали деструкцию. Результаты подтверждают, что наноразмерные частицы  $TiO_2$  являются мощными ингибиторами бактериальной биопленки и, следовательно, могут быть использованы для лечения раневой инфекции.

### Наночастицы германия

Органические соединения германия примечательны тем, что содержат внутри молекулярную трансаннулярную связь ( $N \rightarrow Ge$ ) [41, 42], прочность и длина которой напрямую зависит от природы электроотрицательных заместителей, находящихся вокруг центрального атома германия. Природа заместителей определяет также специфическую биологическую активность веществ.

Существенным преимуществом германий-содержащих соединений является не только широкий спектр применения, но и разработка водорастворимых лекарственных форм.

В организме человека органический германий обеспечивает транспортировку кислорода в ткани, как гемоглобин, таким образом предупреждает развитие гипоксии на тканевом уровне. Он также выполняет особую иммунофармакологическую функцию в биологических системах. Известно также, что введенное за сутки до заражения стафилококком, сальмонеллой или патогенным для животных вирусом гриппа германийорганическое соединение способно снизить летальность мышей, а также оказывает обезболивающий эффект. Показано, что германий активирует тканевое и клеточное дыхание, а также обладает свойствами антигипоксанта и антиоксиданта путем снижения продуктов перекисного окисления липидов в мембранах.

N.J. Unakar et al. [43] изучили восстановительное действие органического германиевого соединения бис (2-карбоксиэтилгермания) сесквиоксида при повреждении кожи. Указано, что бис (2-карбоксиэтилгермания) сесквиоксид значительно сокращается площадь раны на 7 ( $p < 0,01$ ) и 14 сутки ( $p < 0,05$ ), а также уменьшает отеки на экспериментальной кожной травме у крыс. Эти результаты показали, что бис (2-карбоксиэтилгермания) сесквиоксид может быть эффективно использован в дермальной редуктации. Соединение  $(O_{1,5}GeCH_2CH_2COOH)_n$  также применяется при лечении раковых заболеваний и обладает противовоспалительным, противовирусным, анальгезирующим, антиоксидантным, иммуномодулирующим действием, является радиопротектором и гепатопротектором, имеет нейротропные и гипотензивные свойства и обладает низкой токсичностью [44, 45, 46].

Н.Ю. Уколова с соавт. рассмотрели лактогерманиевый и азелогерманиевый комплексы с гиалуроновой кислотой, которые оказывают благоприятное влияние на эпидермис кожи, повышают его эластичность, способствуют активному синтезу эластина и коллагена, противовоспалительных цитокинов, снижают пигмен-

тацию путем регулирования синтеза меланина, а также оказывают укрепляющее действие на стенки сосудов дермы. Известно, что гиалуроновая кислота является одним из основных компонентов кожи. Германий органический хелатный комплекс, расширяет и усиливает действие гиалуроновой кислоты, активирует адаптацию клеток кожи к недостатку кислорода и тем самым устраняет нарушения энергетического обмена и предотвращает старение кожи [47]. Н.Ю. Уколова с соавт. [47] изучили морфологические и иммуногистохимические показатели кожи человека после многократного воздействия германийорганического комплекса, а также дали оценку клинической эффективности германийорганического комплекса с гиалуроновой кислотой. Эффект германийорганического комплекса был изучен на срезах кожи с последующей реакцией, позволяющей выявить наличие в тканях гликопротеинов, полисахаридов, некоторых мукополисахаридов, гликолипидов и ряда жирных кислот (PAS reaction), а также иммуногистохимическими исследованиями. Показано, что германийорганический комплекс, используемый в качестве компонента инъекционных препаратов, способствует активации метаболических процессов в коже, нормализации содержания гиалуроновой кислоты, восстановлению функциональной активности кожи и устранению эстетических дефектов [48].

Имеются комплексные соединения германия с биолигандами, так, например, оксиэтилендифосфоновой кислотой. Такое соединение обладает противоопухолевой активностью, применяется как антидот при отравлении токсичными и радиоактивными элементами, имеет низкую токсичность, способствует регуляции минерального обмена. Также имеется комплексное соединение германия с оксиэтилендифосфорной кислотой и эссенциальным микроэлементом меди, в медицине известен как купрум-оксиэтилендифосфонато-германат [49].

Соединения, иммобилизованные германием, обладают не только противовоспалительными, но и иммуномодулирующими свойствами. Авторами отмечается иммуностимулирующее [50] действие комплексных соединений германия с производными азотистых оснований пуринового ряда.

L. Tomljenovic et al. говорят о полном отсутствии побочного действия германийсодержащего препарата. В исследовании имеются сведения, что адъювантные компоненты вакцин вызывают аллергические и аутоиммунные осложнения (феномен ASIA) [51].

Путем введения триметилгермилльной группы в бензотиазолины получен ряд комплексов со связью сера-германий и трансаннулярной связью с азотом (R=пиридил, фурил, тиофенил) с целью изучения их антиандрогенных и биоцидных свойств. Эти соединения показали фунгицидную активность [52], сравнимую с бавистином, и бактерицидную, сравнимую с стрептомицином [53]. В работе рассмотрены и систематизированы наиболее существенные данные об иммобилизации наноразмерных и кластерных частиц металлов в полимерных матрицах: как в макролигандах, так и в формирующихся *in situ*.

С. Feng et al. [54] провели валидацию антибактериального эффекта и дали оценку заживления ран, гидрогелем на основе нанолитов (NSs) германия GeNSs. Для изучения *in vivo* антибактериального эффекта при послеоперационной инфекции была установлена модель раневой инфекции у мышей, и наблюдалось закрытие раны и бактериальный остаток после различных обработок. Обработанная гидрогелем GeNSs рана демонстрировала значительно более высокую скорость заживления, чем в контрольной группе. Кроме того, раны были практически полностью заживлены в течение 12 дней после операции, в то время как площадь раны в контрольной группе все еще составляла около  $16,7 \pm 4,1\%$  от первоначальной раны. Кроме того, окрашивание раневых тканей выявило ранозаживляющий процесс различных групп лечения на гистологическом уровне.

### Заключение

Растущая устойчивость патогенов к обычным антибиотикам стала проблемой общественного здравоохранения и вызывает необходимость поиска новых эффективных решений. Для повышения биологической активности известных лекарственных средств необходим целенаправленный синтез биологически активных металлоорганических соединений.

Доказано, что наночастицы металлов оказывают положительное влияние на все фазы раневого процесса, особенно на пролиферацию и ремоделирование, обладают бактериостатическим и бактерицидным действием, проявляют многократное ингибирующее действие на бактериальные штаммы.

В настоящее время темплатный синтез новых лекарственных препаратов на основе металлоорганических соединений считается перспективным направлением в лечении раневой инфекции, которое требует дальнейшего экспериментального и клинического изучения.

### Финансирование

Не предоставлялось.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Благодарность

Авторы выражают благодарность ректору Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, д.м.н. Н.Н. Карякину.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ostapiuk L. Analysis of the Risk Factors of the Development of Purulent-Inflammatory Diseases. *Online Journal of Gynecology and Reproductive Medicine*. 2020;1(1):1-3.
2. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med*. 2017 Dec 7;377(23):2253-65. doi: 10.1056/NEJMra1600673
3. Järbrink K, Ni G, Sönnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, Car J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2017;6:15. Published online 2017 Jan 24. doi: 10.1186/s13643-016-0400-8
4. Третьяков АА, Петров СВ, Неверов АН, Шетинин АФ. Лечение гнойных ран. *Новости Хирургии*. 2015;23(6):680-87. doi: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2015.6.680>
5. Hua C, Sbidian E, Hemery F, Decousser JW, Bosc R, Amathieu R, Rahmouni A, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L, Brun-Buisson C, de Prost N, Chosidow O. Prognostic factors in necrotizing soft-tissue infections (NSTI): A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Dec;73(6):1006-12.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.054
6. Yamamoto L.G. Treatment of Skin and Soft Tissue Infections. *Pediatr Emerg Care*. 2017 Jan;33(1):49-55. doi: 10.1097/PEC.0000000000001001
7. Кадомцева АВ, Жданович ИВ, Пискунова МС, Линева АН, Новикова АН, Логинов ПА. Оценка токсичности координационных соединений германия. *Токсикол Вестн*. 2019;(2):16-21. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-2-16-21>
8. Hadeed GJ, Smith J, O'Keeffe T, Kulvatunyou N, Wynne JL, Joseph B, Fries RS, Wachtel TL, Rhee PM, El-Menyar A, Latifi R. Early surgical intervention and its impact on patients presenting with necrotizing soft tissue infections: A single academic center experience. *J Emerg Trauma Shock*. 2016 Jan-Mar;9(1):22-27. doi: 10.4103/0974-2700.173868
9. Chhabra S, Chhabra N, Kaur A, Gupta N. Wound Healing Concepts in Clinical Practice of OMFS. *J Maxillofac Oral Surg*. 2017 Dec;16(4):403-423. doi: 10.1007/s12663-016-0880-z
10. Шапринський ВО, Римша ОВ, Мітюк БО, Вовк ІМ, Назарчук СА, Ходаківський МА, Іванова МО. Дослідження чутливості збудників гнійно-запальних процесів середостіння до сучасних антисептиків. *Вісник Вінницького Національного Медичного Університету*. 2020;24(1):69-74. doi: <https://doi.org/10.1007/s12663-016-0880-z>



- org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-13
11. Abd-El-Aziz AS, Agatemor C, Etkin N. Antimicrobial resistance challenged with metal-based antimicrobial macromolecules. *Biomaterials*. 2017 Feb;118:27-50. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.12.002
12. Hassan D, Fasiku VO, Madu SJ, Muazu J. Chapter 6 Biodegradable Antibiotics in Wound Healing. In: Kokkarachedu V, Kanikireddy V, Sadiku R, editors. *Antibiotic Materials in Healthcare*. 1<sup>st</sup>. Academic Press; 2020. p. 93-110. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820054-4.00006-9>
13. Kosmala K, Szymaska R. Nanocząstki tlenku tytanu (IV). Otrzymywanie, waciwoci i zastosowanie. *Kosmos*. 2016;65(2):235-45. <http://kosmos.icm.edu.pl/PDF/2016/235.pdf>
14. Bari SS, Mishra S. Chapter 23 - Recent Advances in nanostructured polymer composites for biomedical applications. In: Swain SK, Jawaid M, editors. *Nanostructured polymer composites for biomedical applications*. 2019 Elsevier Inc; 2019. p. 489-506. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816771-7.00024-7>
15. Han J, Zhao D, Li D, Wang X, Jin Z, Zhao K. Polymer-based nanomaterials and applications for vaccines and drugs. *Polymers (Basel)*. 2018 Jan;10(1):31. Published online 2018 Jan 2. doi: 10.3390/polym10010031
16. Kim HS, Sun X, Lee JH, Kim HW, Fu X, Leong KW. Advanced drug delivery systems and artificial skin grafts for skin wound healing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019 Jun;146:209-39. doi: 10.1016/j.addr.2018.12.014
17. Lin CY, Lin SJ, Yang YC, Wang DY, Cheng HF, Yeh MK. Biodegradable polymeric microsphere-based vaccines and their applications in infectious diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2015 Mar;11(3):650-56. doi: 10.1080/21645515.2015.1009345
18. Fumakia M, Ho EA. Nanoparticles encapsulated with LL37 and serpin A1 promotes wound healing and synergistically enhances antibacterial activity. *Mol Pharm*. 2016 Jul 5;13(7):2318-31. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00099
19. Kalita S, Kandimalla R, Devi B, Kalita B, Kalita K, Deka M, Kataki AC, Sharma A, Kotoky J. Dual delivery of chloramphenicol and essential oil by poly-ε-caprolactone-Pluronic nanocapsules to treat MRSA-Candida co-infected chronic burn wounds. *RSC Advances*. 2017;7(3):1749-58. doi: 10.1039/c6ra26561h
20. Pereira GG, Detoni CB, Balducci AG, Rondelli V, Colombo P, Guterres SS, Sonvico F. Hyaluronate nanoparticles included in polymer films for the prolonged release of vitamin E for the management of skin wounds. *Eur J Pharm Sci*. 2016 Feb 15;83:203-11. doi: 10.1016/j.ejps.2016.01.002
21. Patrúlea V, Laurent-Applegate LA, Ostafe V, Borchard G, Jordan O. Polyelectrolyte nanocomplexes based on chitosan derivatives for wound healing application. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019 Jul;140:100-108. doi: 10.1016/j.ejpb.2019.05.009
22. Oyarzun-Ampuero F, Vidal A, Concha M, Morales J, Orellana S, Moreno-Villoslada I. Nanoparticles for the treatment of wounds. *Curr Pharm Des*. 2015;21(29):4329-41. doi: 10.2174/1381612821666150901104601
23. Yu Y, Chen G, Guo J, Liu Y, Ren J, Kong T, Zhao Y. Vitamin metal-organic framework-laden microfibers from microfluidics for wound healing. *Materials Horizons*. 2018;5(6):1137-42. doi: 10.1039/C8MH00647D
24. Alavijeh RK, Beheshti S, Akhbari K, Morsali A. Investigation of reasons for metal-organic framework's antibacterial activities. *Polyhedron*. 2018 Dec 1;156:257-78. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.09.028>
25. Cai W, Wang J, Chu C, Chen W, Wu C, Liu G. Metal-organic framework-based stimuli-responsive systems for drug delivery. *Adv Sci (Weinh)*. 2018 Nov 20;6(1):1801526. doi: 10.1002/adv.201801526. eCollection 2019 Jan 9.
26. Довнар РИ, Смотровин СМ, Васильков АЮ, Жмакин АИ. Антибактериальный и противомикробный эффект перевязочного материала, содержащего наночастицы серебра. *Новости Хирургии*. 2010;18(6):3-11. [http://www.surgery.by/pdf/full\\_text/2010\\_6\\_1\\_ft.pdf](http://www.surgery.by/pdf/full_text/2010_6_1_ft.pdf)
27. Ximing G, Bin G, Yuanlin W, Shuanghong G. Preparation of spherical metal-organic frameworks encapsulating ag nanoparticles and study on its antibacterial activity. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017 Nov 1;80:698-707. doi: 10.1016/j.msec.2017.07.027
28. Shakya S, He Y, Ren X, Guo T, Maharjan A, Luo T, Wang T, Dhakhwa R, Regmi B, Li H, Gref R, Zhang J. Ultrafine silver nanoparticles embedded in cyclodextrin metal-organic frameworks with GRGDS functionalization to promote antibacterial and wound healing application. *Small*. 2019;15(27):e1901065. <https://doi.org/10.1002/smll.201901065>
29. Medici S, Peana M, Crisponi G, Nurchi VM, Lachowicz JI, Remelli M, Zoroddu MA, Remelli M. Silver coordination compounds: A new horizon in medicine. *Coord Chem Rev*. 2016;327:349-59. [https://www.academia.edu/30868765/Silver\\_coordination\\_compounds\\_A\\_new\\_horizon\\_in\\_medicine](https://www.academia.edu/30868765/Silver_coordination_compounds_A_new_horizon_in_medicine)
30. Shi G, Chen W, Zhang Y, Dai X, Zhang X, Wu Z. An Antifouling hydrogel containing silver nanoparticles for modulating the therapeutic immune response in chronic wound healing. *Langmuir*. 2019 Feb 5;35(5):1837-45. doi: 10.1021/acs.langmuir.8b01834
31. Mofidfar M, Kim ES, Larkin EL, Long L, Jennings WD, Ahadian S, Ghannoum MA, Wnek GE. Antimicrobial Activity of Silver Containing Crosslinked Poly(Acrylic Acid) Fibers. *Micromachines (Basel)*. 2019 Nov 28;10(12):829. doi: 10.3390/mi10120829
32. Sheta SM, El-Sheikh SM, Abd-Elzaher MM. Simple synthesis of novel copper metal-organic framework nanoparticles: biosensing and biological applications. *Dalton Trans*. 2018 Apr 3;47(14):4847-55. doi: 10.1039/c8dt00371h
33. Jo JH, Kim HC, Huh S, Kim Y, Lee DN. Antibacterial activities of Cu-MOFs containing glutarates and bipyridyl ligands. *Dalton Trans*. 2019;48(23):8084-93. doi: 10.1039/c9dt00791a
34. Ren X, Yang C, Zhang L, Li S, Shi S, Wang R, Zhang X, Yue T, Sun J, Wang J. Copper metal-organic frameworks loaded on chitosan film for the efficient inhibition of bacteria and local infection therapy. *Nanoscale*. 2019;11(24):11830-838. doi: 10.1039/c9nr03612A
35. Ashfaq M, Verma N, Khan S. Copper/zinc bimetal nanoparticles-dispersed carbon nanofibers: A novel potential antibiotic material. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016 Feb;59:938-47. doi: 10.1016/j.msec.2015.10.079
36. Tamames-Tabar C, Imbuluzqueta E, Guillou N, Serre C, Miller SR, Elkann E, Horcajada P, Blanco-Prieto MJ. A Zn azelate MOF: combining antibacterial effect. *Cryst Eng Comm*. 2015;17:456-62. doi: 10.1039/C4CE00885E

37. Gutha Y, Pathak JL, Zhang W, Zhang Y, Jiao X. Antibacterial and wound healing properties of chitosan/poly(vinyl alcohol)/zinc oxide beads (CS/PVA/ZnO). *Int J Biol Macromol*. 2017 Oct;103:234-41. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.05.020

38. Straccia MC, d'Ayala GG, Romano I, Laurienzo P. Novel zinc alginate hydrogels prepared by internal setting method with intrinsic antibacterial activity. *Carbohydr Polym*. 2015 Jul 10;125:103-12. doi: 10.1016/j.carbpol.2015.03.010

39. Haugen HJ, Lyngstadaas SP. Antibacterial effects of titanium dioxide in wounds. In: Egren MS, ed. *Wound healing biomaterials* – Vol. 2. 1<sup>st</sup> ed. Woodhead Publishing; 2016. p. 439-50. https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-456-7.00021-0

40. Verma R, Chaudhary VB, Nain L, Srivastava AK. Antibacterial characteristics of TiO<sub>2</sub> nano-objects and their interaction with biofilm. *Mater Technol*. 2017;32(6):385-90. https://doi.org/10.1080/10667857.2016.1236515

41. Gerber GB, Léonard A. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of germanium compounds. *Mutat Res*. 1997 Dec;387(3):141-46. doi: 10.1016/S1383-5742(97)00034-3

42. Верещагина ЯА, Алимова АЗ, Чачков ДВ, Ишмаева ЭА, Кочина ТА. Полярность и строение 1,1-дигалогено-2, 8-диокса-5-азагермоканов. *Журн Орган Химии*. 2015;51(5):765-66. http://www.chachkov.ru/mediawiki/images/c/c3/Russian\_Journal\_of\_Organic\_Chemistry-2015\_N5\_Vereshchagina\_ru.pdf

43. Unakar NJ, Tsui J, Johnson M. Effect of pretreatment of germanium-132 on Na(+)-K(+)-ATPase and galactose cataracts. *Curr Eye Res*. 1997 Aug;16(8):832-37. doi: 10.1076/ceyr.16.8.832.8980

44. Ogwapit S.M. Analysis of Ge-132 and development of a simple oral anticancer formulation. *Biosci Horiz*. 2011 Jun;4(2):128-39. https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzr015

45. Назаров ЕА, Кузьманин СА. О некоторых биоактивных покрытиях имплантатов. *Рос Мед-Биол Вестн им Акад ИП Павлова*. 2016;24(1):149-54. doi: https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ20161149-154

46. Slawson RM, Van Dyke MI, Lee H, Trevors JT. Germanium and silver resistance, accumulation, and toxicity in microorganisms. *Plasmid*. 1992 Jan;27(1):72-79. doi: 10.1016/0147-619x(92)90008-x

47. Уколова НЮ, Сурикин СИ, Матело СК, Исаев АД, Амбросов ИВ, Дирш АВ, Косткина ЕА. Германийорганические пилинги: методика применения, оценка эффективности. *Клин Дерматология и Венерология*. 2017;16(1):49-56. doi: 10.17116/klinderma201716149-56

48. Уколова НЮ, Матело СК, Исаев АД, Амбросов ИВ, Дирш АВ, Косткина ЕА. Инновационные интрадермальные имплантаты и другие препараты, содержащие германийорганический комплекс, методы их введения и результаты воздействия на различные слои кожи. *Клин Дерматология и Венерология*. 2018;17(5):151-57. doi: 10.17116/klinderma201817051151

49. Тымчишин ОЛ. Гепатопротективная активность нового германийорганического биологически активного вещества (медгерм) при экспериментальном гепатите. *Казан Мед Журн*. 2013;94(5):628-32. doi: https://doi.org/10.17816/KMJ1905

50. Карал-Оглы ДД, Агрба ВЗ, Лаврентьева ИН, Амбросов ИВ, Матело СК, Чугуев ЮП, Гварамия ИА, Гвоздик ТЕ, Мухаметзянова ЕИ. Показате-

ли физиологических параметров обезьян *Maca fascicularis*, иммунизированных против вируса краснухи с адъювантами на основе германия. *Вестн Эксперим Биологии и Медицины*. 2014;157(1):81-84. doi: 10.1007/s10517-014-2497-x

51. Tomljenovic L, Shaw CA. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations. *Lupus*. 2012 Feb;21(2):223-30. doi: 10.1177/0961203311430221

52. Wang QM, Huang RQ. Synthesis and biological activity of novel N-tert-butyl-N,N-substitutedbenzoylhydrazines containing 2-methyl-3-(tri phenylgermanyl) propoxycarbonyl. *Appl Organometal Chem*. 2002;16(10):593-96. https://doi.org/10.1002/aoc.351

53. Swami M, Singh RV. Sulfur-Bonded Organogermanium (IV) Complexes of Biopotent Bases and Their Antiandrogen and Biocidal Properties. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. 2008;183(6):1350-64. https://doi.org/10.1080/10426500701641452

54. Feng C, Ouyang J, Tang Z, Kong N, Liu Y, Fu L, Ji X, Xie T, Farokhzad OC, Tao W. Germanene-based theranostic materials for surgical adjuvant treatment: inhibiting tumor recurrence and wound infection. *Matter*. 2020 Jul;3(1):127-44. doi: 10.1016/j.matt.2020.04.022

## REFERENCES

1. Ostapiuk L. Analysis of the Risk Factors of the Development of Purulent-Inflammatory Diseases. *Online Journal of Gynecology and Reproductive Medicine*. 2020;1(1):1-3.

2. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med*. 2017 Dec 7;377(23):2253-65. doi: 10.1056/NEJMra1600673

3. Järbrink K, Ni G, Sönnerngren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, Car J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2017;6:15. Published online 2017 Jan 24. doi: 10.1186/s13643-016-0400-8

4. Tretyakov AA, Pelrov SV, Neverov AN, Shchetinin AF. Treatment of Purulent Wounds. *Novosti Khirurgii*. 2015 Nov-Dec; Vol 23 (6):680-87. (In Russ.)

5. Hua C, Sbidian E, Hemery F, Decousser JW, Bosc R, Amathieu R, Rahmouni A, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L, Brun-Buisson C, de Prost N, Chosidow O. Prognostic factors in necrotizing soft-tissue infections (NSTI): A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Dec;73(6):1006-12.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.054

6. Yamamoto L.G. Treatment of Skin and Soft Tissue Infections. *Pediatr Emerg Care*. 2017 Jan;33(1):49-55. doi: 10.1097/PEC.0000000000001001

7. Kadomtseva AV, Zhdanovich IV, Piskunova MS, Lineva AN, Novikova AN, Loginov PA. Assessment of toxicity of germanium coordination compounds. *Toxicological Review*. 2019;(2):16-21. https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-2-16-21 (In Russ.)

8. Hadeed GJ, Smith J, O'Keeffe T, Kulvatunyou N, Wynne JL, Joseph B, Friese RS, Wachtel TL, Rhee PM, El-Menyar A, Latifi R. Early surgical intervention and its impact on patients presenting with necrotizing soft tissue infections: A single academic center experience. *J Emerg Trauma Shock*. 2016 Jan-Mar;9(1):22-27. doi: 10.4103/0974-2700.173868

9. Chhabra S, Chhabra N, Kaur A, Gupta N. Wound Healing Concepts in Clinical Practice of OMFS. *J Maxillofac Oral Surg*. 2017 Dec;16(4):403-

423. doi: 10.1007/s12663-016-0880-z
10. Shaprynskyi VO, Rymsha OV, Mitiuk BO, Vovk IM, Nazarchuk SA, Khodakivskyi MA, Ivanova MO. Investigation of the sensitivity of pathogens of purulent-inflammatory processes of the mediastinum to modern antiseptics. *Visnik Vinnits'kogo Natsional'nogo Medichnogo Universitetu*. 2020;24(1):69-74. doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(1\)-13](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-13) (In Russ.)
11. Abd-El-Aziz AS, Agatemor C, Etkin N. Antimicrobial resistance challenged with metal-based antimicrobial macromolecules. *Biomaterials*. 2017 Feb;118:27-50. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.12.002
12. Hassan D, Fasiku VO, Madu SJ, Muazu J. Chapter 6 - Biodegradable Antibiotics in Wound Healing. In: Kokkarachedu V, Kanikireddy V, Sadiku R, editors. *Antibiotic Materials in Healthcare*. 1<sup>st</sup>. Academic Press; 2020. p. 93-110. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820054-4.00006-9>
13. Kosmala K, Szymaska R. Nanocystki tlenku tytanu (IV). Otrzymywanie, waciwoci i zastosowanie. *Kosmos*. 2016;65(2):235-45. <http://kosmos.icm.edu.pl/PDF/2016/235.pdf>
14. Bari SS, Mishra S. Chapter 23 - Recent Advances in nanostructured polymer composites for biomedical applications. In: Swain SK, Jawaid M, editors. *Nanostructured polymer composites for biomedical applications*. 2019 Elsevier Inc; 2019. p. 489-506. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816771-7.00024-7>
15. Han J, Zhao D, Li D, Wang X, Jin Z, Zhao K. Polymer-based nanomaterials and applications for vaccines and drugs. *Polymers (Basel)*. 2018 Jan;10(1):31. Published online 2018 Jan 2. doi: 10.3390/polym10010031
16. Kim HS, Sun X, Lee JH, Kim HW, Fu X, Leong KW. Advanced drug delivery systems and artificial skin grafts for skin wound healing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019 Jun;146:209-39. doi: 10.1016/j.addr.2018.12.014
17. Lin CY, Lin SJ, Yang YC, Wang DY, Cheng HF, Yeh MK. Biodegradable polymeric microsphere-based vaccines and their applications in infectious diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2015 Mar;11(3):650-56. doi: 10.1080/21645515.2015.1009345
18. Fumakia M, Ho EA. Nanoparticles encapsulated with LL37 and serpin A1 promotes wound healing and synergistically enhances antibacterial activity. *Mol Pharm*. 2016 Jul 5;13(7):2318-31. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00099
19. Kalita S, Kandimalla R, Devi B, Kalita B, Kalita K, Deka M, Katak AC, Sharma A, Kotoky J. Dual delivery of chloramphenicol and essential oil by poly-caprolactone-Pluronic nanocapsules to treat MRSA-Candida co-infected chronic burn wounds. *RSC Advances*. 2017;7(3):1749-58. doi: 10.1039/c6ra26561h
20. Pereira GG, Detoni CB, Balducci AG, Rondelli V, Colombo P, Guterres SS, Sonvico F. Hyaluronate nanoparticles included in polymer films for the prolonged release of vitamin E for the management of skin wounds. *Eur J Pharm Sci*. 2016 Feb 15;83:203-11. doi: 10.1016/j.ejps.2016.01.002
21. Patrulea V, Laurent-Applegate LA, Ostafe V, Borchard G, Jordan O. Polyelectrolyte nanocomplexes based on chitosan derivatives for wound healing application. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019 Jul;140:100-108. doi: 10.1016/j.ejpb.2019.05.009
22. Oyarzun-Ampuero F, Vidal A, Concha M, Morales J, Orellana S, Moreno-Villoslada I. Nanoparticles for the treatment of wounds. *Curr Pharm Des*. 2015;21(29):4329-41. doi: 10.2174/1381612821666150901104601
23. Yu Y, Chen G, Guo J, Liu Y, Ren J, Kong T, Zhao Y. Vitamin metal-organic framework-laden microfibers from microfluidics for wound healing. *Materials Horizons*. 2018;5(6):1137-42. doi: 10.1039/C8MH00647D
24. Alavijeh RK, Beheshti S, Akhbari K, Morsali A. Investigation of reasons for metal-organic framework's antibacterial activities. *Polyhedron*. 2018 Dec 1;156:257-78. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.09.028>
25. Cai W, Wang J, Chu C, Chen W, Wu C, Liu G. Metal-organic framework-based stimuli-responsive systems for drug delivery. *Adv Sci (Weinh)*. 2018 Nov 20;6(1):1801526. doi: 10.1002/advs.201801526. eCollection 2019 Jan 9.
26. Dovnar RI, Smotrín SM, Vasil'kov Alu, Zhmakin AI. Antibakterial'nyi i protivomikrobnii effekt pereviazachnogo materiala, soderzhashchego nanochastitsy srebra. *Novosti Khirurgii*. 2010;18(6):3-11. [http://www.surgery.by/pdf/full\\_text/2010\\_6\\_1\\_ft.pdf](http://www.surgery.by/pdf/full_text/2010_6_1_ft.pdf) (In Russ.)
27. Ximing G, Bin G, Yuanlin W, Shuanghong G. Preparation of spherical metal-organic frameworks encapsulating ag nanoparticles and study on its antibacterial activity. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017 Nov 1;80:698-707. doi: 10.1016/j.msec.2017.07.027
28. Shakya S, He Y, Ren X, Guo T, Maharjan A, Luo T, Wang T, Dhakhwa R, Regmi B, Li H, Gref R, Zhang J. Ultrafine silver nanoparticles embedded in cyclodextrin metal-organic frameworks with GRGDS functionalization to promote antibacterial and wound healing application. *Small*. 2019;15(27):e1901065. <https://doi.org/10.1002/smll.201901065>
29. Medici S, Peana M, Crisponi G, Nurchi VM, Lachowicz JJ, Remelli M, Zoroddu MA, Remelli M. Silver coordination compounds: A new horizon in medicine. *Coord Chem Rev*. 2016;327:349-59. [https://www.academia.edu/30868765/Silver\\_coordination\\_compounds\\_A\\_new\\_horizon\\_in\\_medicine](https://www.academia.edu/30868765/Silver_coordination_compounds_A_new_horizon_in_medicine)
30. Shi G, Chen W, Zhang Y, Dai X, Zhang X, Wu Z. An Antifouling hydrogel containing silver nanoparticles for modulating the therapeutic immune response in chronic wound healing. *Langmuir*. 2019 Feb 5;35(5):1837-45. doi: 10.1021/acs.langmuir.8b01834
31. Mofidfar M, Kim ES, Larkin EL, Long L, Jennings WD, Ahadian S, Ghannoum MA, Wnek GE. Antimicrobial Activity of Silver Containing Crosslinked Poly (Acrylic Acid) Fibers. *Micromachines (Basel)*. 2019 Nov 28;10(12):829. doi: 10.3390/mi10120829
32. Sheta SM, El-Sheikh SM, Abd-Elzahr MM. Simple synthesis of novel copper metal-organic framework nanoparticles: biosensing and biological applications. *Dalton Trans*. 2018 Apr 3;47(14):4847-55. doi: 10.1039/c8dt00371h
33. Jo JH, Kim HC, Huh S, Kim Y, Lee DN. Antibacterial activities of Cu-MOFs containing glutarates and bipyridyl ligands. *Dalton Trans*. 2019;48(23):8084-93. doi: 10.1039/c9dt00791a
34. Ren X, Yang C, Zhang L, Li S, Shi S, Wang R, Zhang X, Yue T, Sun J, Wang J. Copper metal-organic frameworks loaded on chitosan film for the efficient inhibition of bacteria and local infection therapy. *Nanoscale*. 2019;11(24):11830-838. doi: 10.1039/c9nr03612A
35. Ashfaq M, Verma N, Khan S. Copper/zinc bimetal nanoparticles-dispersed carbon nanofibers: A novel potential antibiotic material. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016 Feb;59:938-47. doi: 10.1016/j.msec.2015.10.079

36. Tamames-Tabar C, Imbuluzqueta E, Guillou N, Serre C, Miller SR, Elkanm E, Horcajada P, Blanco-Prieto MJ. A Zn azelate MOF: combining antibacterial effect. *Cryst Eng Comm*. 2015;17:456-62. doi: 10.1039/C4CE00885E
37. Gutha Y, Pathak JL, Zhang W, Zhang Y, Jiao X. Antibacterial and wound healing properties of chitosan/poly(vinyl alcohol)/zinc oxide beads (CS/PVA/ZnO). *Int J Biol Macromol*. 2017 Oct;103:234-41. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.05.020
38. Straccia MC, d'Ayala GG, Romano I, Laurienzo P. Novel zinc alginate hydrogels prepared by internal setting method with intrinsic antibacterial activity. *Carbohydr Polym*. 2015 Jul 10;125:103-12. doi: 10.1016/j.carbpol.2015.03.010
39. Haugen HJ, Lyngstadaas SP. Antibacterial effects of titanium dioxide in wounds. In: Egren MS, ed. *Wound healing biomaterials* – Vol. 2. 1<sup>st</sup> ed. Woodhead Publishing; 2016. p. 439-50. <https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-456-7.00021-0>
40. Verma R, Chaudhary VB, Nain L, Srivastava AK. Antibacterial characteristics of TiO<sub>2</sub> nano-objects and their interaction with biofilm. *Mater Technol*. 2017;32(6):385-90. <https://doi.org/10.1080/10667857.2016.1236515>
41. Gerber GB, Léonard A. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of germanium compounds. *Mutat Res*. 1997 Dec;387(3):141-46. doi: 10.1016/S1383-5742(97)00034-3
42. Vereshchagina IaA, Alimova AZ, Chachkov DV, Ishmaeva EA, Kochina TA. Poliarnost' i stroenie 1,1-digalogeno-2, 8-dioksa-5-azagermakanov. *Zhurn Organ Khimii*. 2015;51(5):765-66. [http://www.chachkov.ru/mediawiki/images/c/c3/Russian\\_Journal\\_of\\_Organic\\_Chemistry-2015\\_N5\\_Vereshchagina\\_ru.pdf](http://www.chachkov.ru/mediawiki/images/c/c3/Russian_Journal_of_Organic_Chemistry-2015_N5_Vereshchagina_ru.pdf) (In Russ.)
43. Unakar NJ, Tsui J, Johnson M. Effect of pretreatment of germanium-132 on Na(+)-K(+)-ATPase and galactose cataracts. *Curr Eye Res*. 1997 Aug;16(8):832-37. doi: 10.1076/ceyr.16.8.832.8980
44. Ogwapit S.M. Analysis of Ge-132 and development of a simple oral anticancer formulation. *Biosci Horiz*. 2011 Jun;4(2):128-39. <https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzr015>
45. Nazarov EA, Kuz'manin SA. O nekotorykh bioaktivnykh pokrytiikh implantatov. *Ros Med-Biol Vestn im Akad IP Pavlova*. 2016;24(1):149-54. doi: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ20161149-154> (In Russ.)
46. Slawson RM, Van Dyke MI, Lee H, Trevors JT. Germanium and silver resistance, accumulation, and toxicity in microorganisms. *Plasmid*. 1992 Jan;27(1):72-79. doi: 10.1016/0147-619x(92)90008-x
47. Ukolova NY, Surkichin SI, Matelo SK, Isaev AD, Ambrosov IV, Dirsh AV. Organogermanic peels: application method and efficacy evaluation. *Klin Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;16(1):49-56. doi: 10.17116/klinderma201716149-56 (In Russ.)
48. Ukolova NY, Matelo SK, Isaev AD, Ambrosov IV, Dirsh AV, Kostkina EA. Innovative intradermal implants other drugs containing the germanium-organic complex: methods of injection and effects on various skin layers. *Klin Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(5):151-57. doi: 10.17116/klinderma201817051151 (In Russ.)
49. Tymchyshin OL. Hepatoprotective activity of a new germanium-organic biologically active substance (medgerm) in experimental hepatitis. *Kazan Med Zhurn*. 2013;94(5):628-32. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ1905> (In Russ.)
50. Karal-ogly D.D, Agrba V Z, Lavrent'eva IN, Ambrosov IV, Matelo S K, Chuguev YuP, Gvaramiya IA, Gvozdk TE, Mukhametzyanova E I. Physiological parameters of *Macaca Fascicularis* immunized with anti-rubella vaccine with germanium-based adjuvants. *Vestn Eksperim Biologii i Meditsiny*. 2014;157(1):81-84. doi: 10.1007/s10517-014-2497-x (In Russ.)
51. Tomljenovic L, Shaw CA. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations. *Lupus*. 2012 Feb;21(2):223-30. doi: 10.1177/0961203311430221
52. Wang QM, Huang RQ. Synthesis and biological activity of novel N-tert-butyl-N,N-substitutedbenzoylhydrazines containing 2-methyl-3-(tri phenylgermany) propoxycarbony. *Appl Organometal Chem*. 2002;16(10):593-96. <https://doi.org/10.1002/aoc.351>
53. Swami M, Singh RV. Sulfur-Bonded Organogermanium (IV) Complexes of Biopotent Bases and Their Antiandrogen and Biocidal Properties. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. 2008;183(6):1350-64. <https://doi.org/10.1080/10426500701641452>
54. Feng C, Ouyang J, Tang Z, Kong N, Liu Y, Fu L, Ji X, Xie T, Farokhzad OC, Tao W. Germanene-based theranostic materials for surgical adjuvant treatment: inhibiting tumor recurrence and wound infection. *Matter*. 2020 Jul;3(1):127-44. doi: 10.1016/j.matt.2020.04.022

**Адрес для корреспонденции**

603950, Российская Федерация,  
г. Нижний Новгород,  
пл. Минина и Пожарского, д.10/1,  
Приволжский исследовательский  
медицинский университет,  
кафедра общей химии,  
тел.: +7(910)872-41-51,  
e-mail: kadomtseva@pimunn.ru,  
Кадомцева Алёна Викторовна

**Сведения об авторах**

Кадомцева Алёна Викторовна, к.х.н., старший преподаватель кафедры общей химии, Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0002-6962-0625>

**Address for correspondence**

603950, Russian Federation,  
Nizhny Novgorod, Minin Square, 10/1,  
Privolzhsky Research Medical University,  
General Chemistry Department,  
tel. +7(910)872-41-51,  
e-mail: kadomtseva@pimunn.ru,  
Kadomtseva Alena V.

**Information about the authors**

Kadomtseva Alena V., PhD, Senior Lecturer of the General Chemistry Department, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0002-6962-0625>

Логина Любовь Борисовна, заведующий лабораторией кафедры общей химии, Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-4917-2802>

Зарубенко Полина Александровна, ассистент кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.И. Кожевникова, Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0001-7288-8625>

Loginova Lyubov B., Head of the Laboratory of the General Chemistry Department, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-4917-2802>

Zarubenko Polina A., Assistant of the General, Operative Surgery and Topographic Anatomy Named after A.I.Kozhevnikov, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-7288-8625>

#### Информация о статье

*Поступила 18 мая 2020 г.*

*Принята в печать 7 апреля 2021 г.*

*Доступна на сайте 1 июля 2021 г.*

#### Article history

*Arrived: 18 May 2020*

*Accepted for publication: 7 April 2021*

*Available online: 1 July 2021*